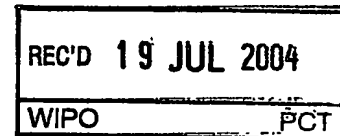


RO/KR 29.06.2004



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.



출원 번호 : 10-2003-0035470
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 06월 03일
Date of Application JUN 03, 2003

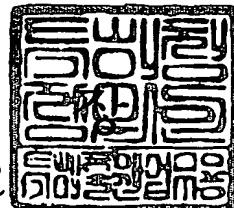
출원인 : 엔자이텍 주식회사
Applicant(s) Enzytech.Ltd.



2004 년 06 월 29 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

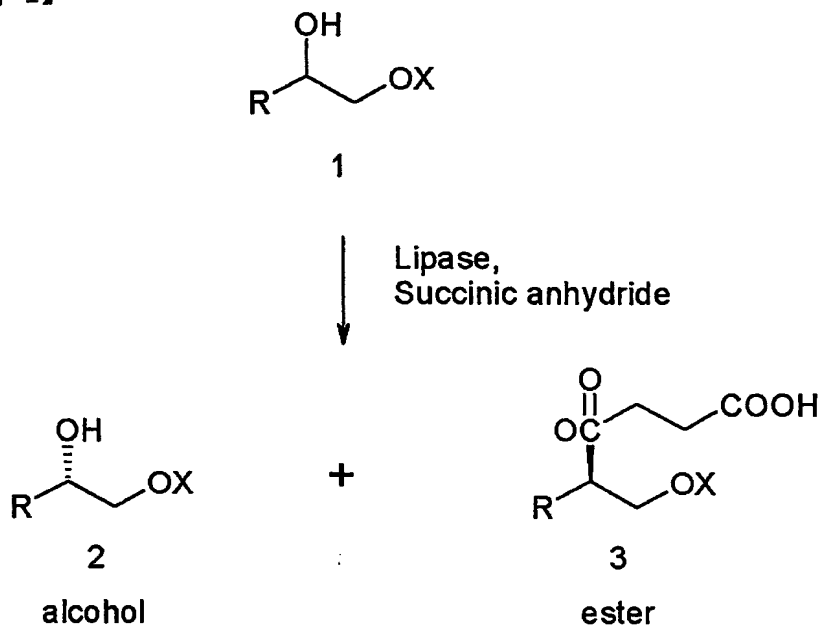
【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.06.03
【발명의 명칭】	무수숙신산에 의한 광학활성 1,2-디올 유도체와 이의 에스테르 제조방법
【발명의 영문명칭】	The method of preparing optically active 1,2-diol derivatives and their esters with succinic anhydride
【출원인】	
【명칭】	엔자이텍 주식회사
【출원인코드】	1-2002-019075-4
【발명자】	
【성명의 국문표기】	황순옥
【성명의 영문표기】	HWANG, Soon Ook
【주민등록번호】	550818-1025411
【우편번호】	305-761
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 109-1402
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김도훈
【성명의 영문표기】	KIM, DO HOON
【주민등록번호】	711017-1120510
【우편번호】	306-765
【주소】	대전광역시 대덕구 법2동 삼익소월아파트 109-501
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의 한 출원심사를 청구합니다. 출원인 엔자이텍 주식회사 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	14 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권주장료】	0 건 0 원

【심사청구료】	2 항 173,000 원
【합계】	202,000 원
【감면사유】	소기업 (70%감면)
【감면후 수수료】	60,600 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2.소기업임을 증명하는 서류_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 하기 [반응식 1]에서 일반식 2와 3으로 각각 표시되는 광학활성 알코올(alcohol) 및 에스테르(ester)를 효소적 방법에 의해 제조하는 것에 관한 것이다. 좀 더 상세하게는 일반식 1로 표시되는 라세믹 알코올 화합물과 아실공여체(acyl donor)인 무수숙신산(succinic anhydride)을 유기용매에 첨가시킨 후, 리파제를 생촉매로 사용하여 하나의 알코올기를 입체선택적으로 에스테르반응시켜 의약품중간체로 많이 쓰이는 광학활성 알코올과 에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 1,2-디올(1,2-diol) 화합물의 첫번째(primary) 알코올기를 변환시킨 뒤, 리파제를 사용하여 두번째(secondary) 알코올기를 입체선택적으로 에스테르반응을 하는데 있어서 기존공정과는 달리 아실공여체로 무수숙신산을 사용함으로써, 반응후 광학활성의 알코올과 에스테르를 쉽게 분리 할 수 있으며, 광학순도 또한 높게 얻을 수 있는 장점이 있다.

【반응식 1】



(R=CH₃, N₃CH₂, ClCH₂, CH₃CH₂ 등, X=Tosyl, Nosyl, t-Butyl, Trityl)

【색인어】

리파제, 무수숙신산, 2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트, 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트, 2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트, 2-히드록시 부틸 p-톨루엔설포네이트, 2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설포네이트, 2-히드록시 프로필 트리틸레이트

【명세서】

【발명의 명칭】

무수숙신산에 의한 광학활성 1,2-디올 유도체와 이의 에스테르 제조방법{The method of preparing optically active 1,2-diol derivatives and their esters with succinic anhydride}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 유기용매에 일반식 1로 표시되는 반응물 1,2-디올 유도체(derivatives)와 아실공여체인 무수숙신산을 첨가하고, 리파제를 생촉매로 사용하여 하나의 알코올기를 입체선택적으로 에스테르반응시켜 반응이 끝난 뒤 생성물의 회수를 용이하게 함으로써 경제성이 있는 광학활성 알코올 및 에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <2> 본 발명은 라세믹 알코올 화합물을 선택 반응시킴에 있어서 아실공여체로 무수숙신산을 이용해, 반응후 생성물인 광학활성 알코올과 에스테르의 회수를 용이하게 함으로써 높은 수율과 광학순도를 얻을 수 있도록 한 것이다. 일반식 1로 표시되는 라세믹 화합물은 각각 (S)형태의 알코올과 (R)형태의 알코올로 반반씩 존재하고 있으며, 이들은 중요한 의약품중간체 원료로 사용된다.
- <3> 광학활성 1,2-디올을 합성하기 위한 효소적 방법은 여러가지가 있으나, 주로 첫번째 알코올기를 변환시키고 두번째 알코올기를 입체선택적으로 가수분해반응(hydrolysis)을 하거나 에스테르반응을 시키는 것이다.

- <4> Hamaguchi 등은 아마노(Amano)사의 LPL을 생촉매로, 2-아세톡시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트(2-acetoxy-3-chloropropyl p-toluenesulfonate)를 가수분해반응을 통하여 (S)-2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트((S)-2-hydroxy-3-chloropropyl p-toluenesulfonate)(99 % ee 이상)와 (R)-2-아세톡시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트(99 % ee 이상)를 얻었다 (Agric. Biol. Chem., 50(2): 375-380, 1986). 한편 Kim과 Choi는 2-히드록시-3-클로르프로필 트리틸레이트(2-hydroxy-3-chloropropyl tritylate)를 리파제 PS로, 초산비닐(vinyl acetate)을 아실공여체로 유기용매로는 톨루엔(toluene)을 사용하여 (R)-2-히드록시-3-클로르프로필 트리틸레이트(수율 54 %, 72 % ee)와 (S)-2-아세톡시-3-클로르프로필 트리틸레이트((S)-2-acetoxy-3-chloropropyl tritylate)(수율 43 %, 98 % ee)를 얻었다(J. Org. Chem., 57: 1605-1607, 1992). 한편, 본 발명자들은 최근 1,2-디올의 첫번째 알코올기를 토실기(tosyl group) 또는 노실기(nosyl group)로 변환시키고 이들을 생촉매에 의한 에스테르반응을 하여 특허를 출원하였다(출원번호 10-2003-0028245). 이 공정들은 반응후 분리정제시에 컬럼크로마토그래피 등을 사용하므로 대량생산시 어려움이 많이 있다.
- <5> 이러한 문제점을 해결하기 위하여 Fiaud 등(Tetrahedron Letter, vol. 33: 6967-6970, 1992)이나 Gutman 등(Tetrahedron:Asymmetry, vol. 4: 839-844, 1993)은 아실공여체로 무수숙신산을 사용하여 각각의 생성물인 (-)-tert-부틸 시클로부틸리덴에타놀((-)-tert-butyl cyclobutylidenethanol)(89 % ee) 이나 (S)-페닐 에타놀((S)-phenyl ethanol)(100 % ee)을 합성하였고, 용매추출법에 의해 대량으로 얻을 수 있었다. 이처럼 아실공여체로 초산비닐 등을 첨가하여 반응을 시키는 것 보다 무수숙신산을 사용하였을때, 반응후 알코올과 에스테르의 분리가 용이하여 높은 광학순도의 알코올과 에스테르를 얻을 수 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<6> 이에, 본 발명자들은 아실공여체로 초산비닐을 사용하는 Kim과 Choi의 방법과는 달리, 아실공여체로 무수숙신산을 사용하여 반응이 끝난 뒤 생성물의 회수를 용이하게 함으로써 경제성이 있고, 높은 수율과 높은 광학순도를 얻을 수 있는 광학활성 알코올 및 에스테르의 제조방법을 개발하였다. 따라서, 본 발명의 목적은 라세믹 형태의 알코올 화합물에 아실공여체인 무수숙신산을 사용하여 에스테르반응후, 생성물의 회수를 용이하게 하며, 경제적이며 높은 수율과 높은 광학순도를 얻을 수 있는 광학활성 알코올 및 에스테르의 제조방법을 제공하는데 있다.

<7> 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 제조방법은 유기용매에 무수숙신산과 일반식 1로 표시되는 라세믹 형태의 알코올 화합물을 첨가시키고 그후 리파제를 첨가하여, 하나의 알코올기를 입체선택적으로 에스테르반응시키는 것으로 이루어진다.

【발명의 구성】

<8> 이하, 본 발명을 좀 더 상세히 설명하면 다음과 같다.

<9> 전술한 바와 같이, 본 발명에서는 반응물인 일반식 1로 표시되는 라세믹 형태의 알코올 화합물과 무수숙신산을 유기용매에 첨가시킨 후, 리파제를 첨가한 다음, 일정온도에서 반응시켜 알코올기를 입체선택적으로 에스테르반응하여 광학활성 알코올과 에스테르를 제조한다. 본 발명의 반응 공정은 [반응식 1]과 같다.

<10> 본 발명에서 사용되는 리파제는 상업적으로 판매되는 것을 사용하거나 필요에 따라서는 제조하여 사용할 수 있다. 상업적으로 판매되는 리파제로는, 예를 들어, 아마노 사의 PS, PS-D,

PS-C 그리고 AK와, 노보(Novo)사의 CAL 등의 리파제 효소를 들 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

- <11> 상기 에스테르반응후, 용매 추출법 또는 결정공정(crystallization) 등의 잘 알려진 방법에 의해 광학활성 알코올 및 에스테르로 각각 분리한다. 광학활성 2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트(2-hydroxy-3-azidopropyl t-butylate)는 기체크로마토그래피(도남인스트루먼트사, 모델 DS 6200)를 이용하여 분석하였으며, 분석조건으로는 SGE사의 모세관 칼럼(내경0.53 mm, 길이 30 m)을 사용하여 100 °C에서 10분간 가열하고, 160 °C까지 분당 5 °C씩 증가시킨 뒤 3분간 정지시켰다. 담체로는 헬륨 기체를 분당 0.9 ml의 속도로 흘리고, 검출기 온도는 230 °C에서 FID(Flame Ionization Detector)로 검출하였다. (S)-2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트는 머무름시간(retention time)이 13.1분, (R)-2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트는 14.1분에서 확인되었다. 광학활성 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트(2-hydroxy propyl p-toluenesulfonate)는 키랄 컬럼(Daicel사, Chiralcel OB-H)를 장착한 HPLC(Lab Alliance사, 모델 201)를 이용하여, 헥산(hexane)과 이소프로파놀(isopropanol)의 혼합물(80:20)을 0.65 ml/min으로 흘려, HPLC의 흡광도는 220 nm로 하여 분석하였다. (S)-2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트는 머무름시간이 20분, (R)-2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트는 26분에서 확인되었다. 광학활성 2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트는 헥산과 이소프로파놀의 혼합물(80:20)을 0.65 ml/min으로 흘려 분석하였다. (R)-2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트는 머무름시간이 31분, (S)-2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설포네이트는 41분에서 확인되었다. 광학활성 2-히드록시 부틸 p-톨루엔설포네이트(2-hydroxy butyl p-toluenesulfonate)는 헥산과 이소프로파놀의 혼합물(80:20)을 0.45 ml/min으로 흘려 분석하였다. (S)-2-히드록시 부틸 p-톨루엔설포네이트는 머무름시간이 24.9분, (R)-2-히드록시 부틸

p-톨루엔설퍼네이트는 27.9분에서 확인되었다. 광학활성 2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설퍼네이트(2-hydroxy-3-chloropropyl 3-nitrobenzenesulfonate)는 헥산과 이소프로파놀의 혼합물(80:20)을 0.65 ml/min으로 흘려 분석하였다. (R)-2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설퍼네이트는 머무름시간이 58.7분, (S)-2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설퍼네이트는 63.7분에서 확인되었다. 광학활성 2-히드록시 프로필 트리틸레이트(2-hydroxy propyl tritylate)는 키랄 컬럼(Daicel사, Chiralcel OJ-H)을 사용하여, 헥산과 이소프로파놀의 혼합물(95:5)을 0.7 ml/min으로 흘려 분석하였다. (S)-2-히드록시 프로필 트리틸레이트는 머무름시간이 17분, (R)-2-히드록시 프로필 트리틸레이트는 24분에서 확인되었다.

<12> 또한 2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트, 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설퍼네이트, 2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설퍼네이트, 2-히드록시 부틸 p-톨루엔설퍼네이트, 2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설퍼네이트 그리고 2-히드록시 프로필 트리틸레이트의 생성여부는 FT-NMR(Burker사, 모델 DPX300)로 확인을 하였으며, 각각의 분석결과는 다음과 같다.

<13> 2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트 :

<14> $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 3.75(\text{m}, 1\text{H}), 3.23-3.29(\text{m}, 4\text{H}), 1.09(\text{s}, 9\text{H})$

<15> 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설퍼네이트 :

<16> $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 7.72(\text{d}, 2\text{H}), 7.28(\text{d}, 2\text{H}), 3.78-3.97(\text{m}, 3\text{H}), 3.06(\text{bs}, 1\text{H}),$

<17> $1\text{H}), 2.38(\text{s}, 3\text{H}), 1.09(\text{d}, 3\text{H})$

<18> 2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설퍼네이트 :

<19> $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 7.8(\text{d}, 2\text{H}), 7.4(\text{d}, 2\text{H}), 3.61-4.15(\text{m}, 3\text{H}), 2.48(\text{s},$

<20> $3\text{H}), 1.27(\text{d}, 2\text{H})$

<21> 2-히드록시 부틸 p-톨루엔설포네이트 :

<22> $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 7.8(\text{d}, 2\text{H}), 7.39(\text{d}, 2\text{H}), 3.78-4.08(\text{m}, 3\text{H}), 2.47(\text{s},$

<23> $3\text{H}), 1.46-1.51(\text{m}, 2\text{H}), 0.92-0.97(\text{t}, 3\text{H})$

<24> 2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설포네이트 :

<25> $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 7.7-8.1(\text{m}, 4\text{H}), 3.7-4.2(\text{m}, 3\text{H}), 1.22(\text{d}, 2\text{H})$

<26> 2-히드록시 프로필 트리틸레이트

<27> $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 4.02(\text{m}, 1\text{H}), 3.02-3.2(\text{dq}, 2\text{H}), 2.47(\text{bs}, 1\text{H}), 1.16(\text{d}, 3\text{H})$

<28> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 좀 더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예에 본 발명의 범주가 한정되는 것은 아니다.

<29> 실시예 1

<30> t-부틸 글리시딜 에테르(t-butyl glycidyl ether) 0.5 g을 에타놀과 증류수의 혼합물에 용해시킨 후 염화암모늄(NH_4Cl) 0.41 g과 수산화나트륨(NaOH) 0.153 g 그리고 NaN_3 0.5 g을 차례로 넣은 후 온도를 80°C 로 유지시키고 2시간 동안 환류(reflux) 시킨다. 반응이 끝난 후 물과 디클로로메탄(dichloromethane)을 이용하여 3회에 걸쳐 미반응물을 제거한 후 디클로르메탄을 휘발시켜, 2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트를 얻었다. 그리고 FT-NMR로 물질을 확인할 수 있었다.

<31> 무수숙신산 0.5 g을 t-부틸메틸에테르(tert-butyl methyl ether) 5 ml에 첨가하고 상기의 라세믹 2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트 0.05 g과 PS 리파제 효소 0.2 g을 첨가한 후 반응을 진행하였다. 111시간 반응 후 (S)-2-히드록시-3-아지도프로필 t-부틸레이트(전환율 52.1 %,

98.3 % ee)를 얻었으며, (R)-3-아지도-(2-*O*-석시닐)-2-프로필 *t*-부틸레이트가 포함된 에스테르를 일정량의 Na₂CO₃가 포함된 수용액을 가하여 추출한 뒤 NaOH에 의해 가수분해하여 (R)-2-히드록시-3-아지도프로필 *t*-부틸레이트(89.6 % ee)를 얻었다.

<32> 실시예 2

<33> 상온에서 1,2-프로판디올 7.6 ml를 디클로르메탄(dichloromethane) 50 ml에 용해시킨 후 4-디메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine) 0.49 g과 *p*-톨루엔설포닐클로라이드(*p*-toluenesulfonyl chloride) 24.7 g을 넣은 후 온도를 0 ~ 5 °C로 유지시키고, 질소가스 존재 하에 트리에틸아민(triethylamine) 13.16 ml를 30분에서 1시간에 걸쳐 천천히 적가 시켰다. 적가가 끝난 후 반응기의 온도를 상온으로 유지하여 24시간 동안 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 얼음물을 이용하여 3회에 걸쳐 미반응물을 제거한 후 용매인 디클로르메탄을 휘발시켜, 2-히드록시 프로필 *p*-톨루엔설포네이트 17.3 g을 얻었다. 이때 수율은 75 %였으며, FT-NMR로 물질을 확인할 수 있었다.

<34> 무수숙신산 0.1 g을 *t*-부틸메틸에테르(*tert*-butylmethylether) 5 ml에 첨가하고 상기의 라세믹 2-히드록시 프로필 *p*-톨루엔설포네이트 0.05 g과 PS 리파제 효소 0.2 g을 첨가한 후 45 °C에서 반응을 진행하였다. 22시간 반응 후 (S)-2-히드록시 프로필 *p*-톨루엔설포네이트(전환율 54.4 %, 99.0 % ee)를 얻었다.

<35> 실시예 3

- <36> 1,2-프로판디올 대신에 3-클로르-1,2-프로판디올 11.05 ml와 4-디메틸아미노피리딘 0.49 g, p-톨루엔설폰닐클로라이드 24.7 g, 트리에틸아민 13.6 ml를 첨가한 것을 제외하곤 실시예 2와 같이 합성을 진행하였으며, 이때 2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설폰네이트 22.3 g을 얻었다. 이때 수율은 83 %였으며, FT-NMR로 물질을 확인할 수 있었다.
- <37> 반응물로 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설폰네이트 대신에 상기의 2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설폰네이트를 사용하였으며, 리파제 PS-D를 사용하여 실시예 2와 같이 동일하게 반응을 실시하였으며, 8시간 반응후 (R)-2-히드록시-3-클로르프로필 p-톨루엔설폰네이트(전환율 47.1 %, 99.0 % ee)를 얻었다.
- <38> 실시예 4
- <39> 1,2-프로판디올 대신에 1,2-부탄디올 2.25 ml와 4-디메틸아미노피리딘 0.12 g, p-톨루엔설폰닐클로라이드 6.19 g, 트리에틸아민 3.28 ml를 첨가한 것을 제외하곤 실시예 2와 같이 합성을 진행하였으며, 이때 2-히드록시 부틸 p-톨루엔설폰네이트 4.95 g을 얻었다. 이때 수율은 81 %였으며, FT-NMR로 물질을 확인할 수 있었다.
- <40> 반응물로 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설폰네이트 대신에 상기의 2-히드록시 부틸 p-톨루엔설폰네이트를 사용하여 실시예 2와 같이 동일하게 반응을 실시하였으며, 67시간 반응후 (S)-2-히드록시 부틸 p-톨루엔설폰네이트(전환율 50.3 %, 99.0 % ee)를 얻었다.

<41> 실시예 5

- <42> 1,2-프로판디올 대신에 3-클로르-1,2-프로판디올 5.5 ml와 4-디메틸아미노피리딘 0.12 g, 3-니트로벤젠설포닐클로라이드 12.2 g, 트리에틸아민 3.29 ml를 첨가한 것을 제외하곤 실시예 1과 같이 합성을 진행하였으며, 이때 2-히드록시 프로필 3-니트로벤젠설포네이트 12.49 g을 얻었다. 이때 수율은 82 %였으며, FT-NMR로 물질을 확인할 수 있었다.
- <43> 반응물로 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트 대신에 상기의 2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설포네이트를 사용하였으며, 리파제 PS 대신에 리파제 PS-D을 사용하여 실시예 2와 동일하게 반응을 실시하였으며, 96 시간 반응후 (R)-2-히드록시-3-클로르프로필 3-니트로벤젠설포네이트(전환율 12.2 %, 16.1 % ee)를 얻었다.
- <44> 실시예 6
- <45> 1,2-프로판디올 1 g을 디클로르메탄 10 ml에 용해시킨 후 4-디메틸아미노피리딘 0.044 g, 트리페닐메틸클로라이드(triphenylmethyl chloride) 2.78 g, 트리에틸아민 1.89 ml를 첨가한 것을 제외하곤 실시예 2와 같이 합성을 진행하여, 2-히드록시 프로필 트리틸레이트를 얻었으며, FT-NMR로 물질을 확인할 수 있었다.
- <46> 2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트 대신에 상기의 2-히드록시 프로필 트리틸레이트를 사용하였으며, 리파제 PS 대신에 리파제 CAL을 사용하여 실시예 2와 동일하게 반응을 실시하였으며, 33시간 반응후 (S)-2-히드록시 프로필 트리틸레이트(전환율 44.8 %, 99.0 % ee)를 얻었으며, 효소를 제거한 뒤 (R)-2-O-석시닐프로필 트리틸레이트가 포함된 에스테르를 일정량의 Na₂CO₃가 포함된 수용액을 가하여 추출한 뒤 NaOH에 의해 가수분해하여 (R)-3-히드록시 프로필 트리틸레이트(95.7 % ee)를 얻었다.

<47> 실시예 7 - 9

<48> PS 리파제 효소 대신에 PS-D, PS-C, CAL을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일하게 반응을 실시하였으며, 분석결과는 하기 표 1에 나타내었다.

<49> 【표 1】

실시예	리파제 효소	반응시간(hr)	전환율(%)	(S)-2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트(% ee)
7	PS-D	23	60.4	96.1
8	CAL	22	49.6	90.7
9	PS-C	29	56.5	91.0

<50> 실시예 10 - 11

<51> 유기용매 t-부틸메틸에테르 대신 이소프로필에테르(isopropyl ether)와 톨루엔을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일하게 반응을 실시하였으며, 분석결과는 하기 표 2에 나타내었다.

<52> 【표 2】

실시예	유기용매	반응시간(hr)	전환율(%)	(S)-2-히드록시 프로필 p-톨루엔설포네이트(% ee)
10	이소프로필에테르	22	49.4	99.0
11	톨루엔	27	50.8	99.0

【발명의 효과】

<53> 상기 실시예를 통해 알 수 있는 것과 같이, 본 발명에 따른 제조방법에서 사용되는 출발물질은 간단하고 저렴한 방법으로 합성이 가능하며, 효소적 방법에 의해 실시하는 반응이

용이하고, 반응이 끝난 뒤 혼합되어 있는 광학활성의 알코올 및 에스테르의 회수가 용이할 뿐만 아니라 높은 수율과 높은 광학순도의 알코올과 에스테르를 얻을 수 있어 공업적 제조방법으로 매우 유용하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

일반식 1로 표시되는 라세믹 형태의 알코올 화합물(이때 X는 트리틸, t-부틸, 토실, 노실 임을 특징으로 함) 및 무수숙신산을 유기용매에 첨가한 후, 리파제 효소를 촉매로 사용하여 에스테르반응시키는 것을 특징으로 하는 광학활성 알코올 및 이의 에스테르 제조방법.

【청구항 2】

제1항에 있어서 R은 CH_3 , N_3CH_2 , CH_3CH_2 , ClCH_2 임을 특징으로 하는 광학활성 알코올 및 이의 에스테르 제조방법.

【서지사항】

【서류명】	서지사항 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.06.01
【제출인】	
【명칭】	엔자이텍 주식회사
【출원인코드】	1-2002-019075-4
【사건과의 관계】	출원인
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2003-0035470
【출원일자】	2003.06.03
【발명의 명칭】	무수속신산에 의한 광학활성 1,2-디올 유도체와 이 의 에스테르 제조방법
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-2003-0198374-98
【접수일자】	2003.06.03
【보정할 서류】	특허출원서
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	발명자
【보정방법】	정정
【보정내용】	
【발명자】	
【성명의 국문표기】	황순욱
【성명의 영문표기】	HWANG, Soon Ook
【주민등록번호】	550818-1025411
【우편번호】	305-761
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 109-1402
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김도훈
【성명의 영문표기】	KIM, DO HOON
【주민등록번호】	711017-1120510

【우편번호】	306-765
【주소】	대전광역시 대덕구 법2동 삼익소월아파트 109-501
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유혜연
【성명의 영문표기】	RYU, Hye Youn
【주민등록번호】	760907-2469511
【우편번호】	305-758
【주소】	대전광역시 유성구 송강동 송강한솔아파트 102-301
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이태임
【성명의 영문표기】	LEE, Tae Im
【주민등록번호】	741105-2451312
【우편번호】	302-802
【주소】	대전광역시 서구 가수원동 779-11
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정선호
【성명의 영문표기】	CHUNG, Sun Ho
【주민등록번호】	781127-2397515
【우편번호】	305-752
【주소】	대전광역시 유성구 송강동 송강청솔아파트 512-302
【국적】	KR
【취지】	특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정에 의하여 위와 같이 제출합니다. 제출인 엔자이텍 주식회사 (인)
【수수료】	
【보정료】	0 원
【기타 수수료】	0 원
【합계】	0 원
【첨부서류】	1. 기타첨부서류_1통